

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лесигон 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml гел за прилагане в червата
Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml intestinal gel

Ум Рег. № 20210234

Разрешение №

ВО/МА/МР -

Проверка №

02-01-2024

16-01-2024

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml съдържа 20 mg леводопа (levodopa), 5 mg карбидопа монохидрат (carbidopa monohydrate) (еквивалентен на 4,6 mg безводна карбидопа) и 20 mg ентакапон (entacapone).
47 ml (1 патрон) съдържа 940 mg леводопа, 235 mg карбидопа монохидрат и 940 mg ентакапон.

Помощни вещества с известно действие:

1 ml гел съдържа 3,5 mg натрий (1 патрон съдържа 166 mg натрий).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гел за прилагане в червата.

Жълт или жълтеникаво-червен непрозрачен вискозен гел.

pH: 4,5 5,5

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на напреднала леводопа-реагираща болест на Паркинсон с тежки моторни флуктуации и хиперкинезия или дискинезия, когато с наличните перорални комбинации от антипаркинсонови лекарствени продукти не са постигнати задоволителни резултати.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Гел за прилагане в червата (вижте точка 6.6). Дозата трябва да се титрира за постигане на оптималния клиничен отговор при индивидуалния пациент, което включва максимизиране на функционалното време на ВКЛ. през деня чрез минимизиране на броя и времетраенето на епизодите ИЗКЛ. (брадикинезия) и минимизиране на времето ВКЛ. с инвалидизираща дискинезия.

Общата доза/ден на Лесигон е съставена от три индивидуално коригирани дози: сутрешната болусна доза, постоянна поддържаща доза и екстра болусни дози. Лечението обикновено е ограничено до будния период на пациента. Ако е медицинско обосновано, Лесигон може да се прилага до 24 часа/ден. Максималната препоръчителна дневна доза е 100 ml (която съответства на 2000 mg леводопа, 500 mg карбидопа монохидрат и 2000 mg ентакапон – вижте също точка 4.4).



По време на поддържащата доза профилът за плазмена концентрация/време на леводопа има някак различен изглед, с постепенно повишаване концентрацията на леводопа в плазмата в хода на деня, отколкото преди това е наблюдавано от гел за прилагане в червата с леводопа/карбидопа самостоятелно. Пример за профил за плазмена концентрация/време при използване на Лесигон може да се намери в точка 5.2. Ако съществуват индивидуални потребности, помпата може да бъде препрограмирана да осигурява до три поддържащи дози в течение на деня/24-часов период. В случая с дискинезия в последната част на деня може да са приложими намалявания от 10–20% в средата на деня. Всички поддържащи дози трябва да бъдат титрирани до достигане на желанния клиничен ефект.

Функцията за многократна поддържаща доза може също да бъде полезна например при пациенти с постоянни дискинезии или скованост с рецидивираща нужда от допълнителни дози в последната част на деня, или за пациенти с 24-часово лечение, които се нуждаят от намаляване на поддържащата доза през нощта.

Сутрешна доза

Сутрешната доза се прилага чрез помпата, за да се достигне бързо нивото на терапевтичната доза (до 30 минути). Дозата се коригира на стъпки от 0,1 ml (2 mg). Общата сутрешна доза обикновено е 5–10 ml, съответстваща на 100–200 mg леводопа. Общата сутрешна доза не трябва да превишава 15 ml (300 mg леводопа).

Продължителна поддържаща доза

Продължителната поддържаща доза се прилага чрез помпата, за да се поддържа нивото на терапевтичната доза. Поддържащата доза се регулира на стъпки от 2 mg/час (0,1 ml/час). Поддържащата доза обикновено е 0,7-5,0 ml/час (15-100 mg леводопа/час). Максималната препоръчителна дневна доза е 100 ml (2000 mg леводопа).

Допълнителни болус дози

Допълнителните дози се прилагат, както се налага, ако пациентът стане хипокинетичен. Допълнителната доза обикновено е по-малко от 3 ml, но се регулира индивидуално. Трябва да се обмисли повишение на продължителната поддържаща доза, ако необходимостта от допълнителни болус дози надвиши 5 дози на ден.

Титриране по време на прехода от леводопа/карбидопа към Лесигон

Лесигон съдържа ентакапон, който усилва ефекта на леводопа. Затова може да е необходимо да се намали общият дневен прием на Лесигон със - средно - 20-35% в сравнение с предишната доза на леводопа и карбидопа на пациента без инхибитори на катехол-О-метил трансфераза (COMT). Тъй като ефектът на ентакапон върху леводопа зависи от дозата, при пациентите на висока доза се очаква по-голямо намаляване на дозата.

Първоначалната настройка на дозата се базира на ежедневния прием на леводопа на пациента. Размерът на сутрешната доза трябва да бъде същият като предишния сутрешен прием на леводопа, за да достигне терапевтична плазмена концентрация възможно най-бързо, плюс обема, необходим за запълване на тръбичката. Продължителната поддържаща доза трябва да се базира на дневния прием на леводопа на пациента (с изключение на сутрешната доза) и първоначално намален до 65% от предишния дневен прием на леводопа. След това дозите се титрират постепенно, на базата на клиничните симптоми до достигане на желанния ефект.

Пример на първоначално задаване на дозата преди титриране:

Предишна обща дневна доза леводопа: 1360 mg

Предишна сутрешна доза леводопа: 100 mg

Предишен дневен прием на леводопа (с изключение на сутрешната доза): 1260 mg/ден

Сутрешна доза: 100 mg

Отговаря на обем от: $100 \text{ mg} / 20 \text{ mg/ml} = 5 \text{ ml}$

Обща сутрешна доза: $5 \text{ ml} + 3 \text{ ml}$ (обем за запълване на тръбичката) = 8 ml



Продължителна поддържаща доза: 1260 mg/ден

Продължителната поддържаща доза, намалена до 65%: $1260 \text{ mg/ден} \times 0,65 = 819 \text{ mg/ден}$

Прием на час (изчислен на базата на 16 часа прилагане на ден): $819 \text{ mg} / 16 \text{ часа} = 51 \text{ mg/час}$

Съответства на почасов дебит от: $51 \text{ mg/час} / 20 \text{ mg/ml} = 2,5\text{--}2,6 \text{ ml/час}$

Титриране по време на прехода от леводопа/бенсеразид към Лесигон

Ентакапон повишава биологичната наличност на леводопа от стандартните препарати на леводопа/бенсеразид с малко повече (5–10%) от стандартните препарати на леводопа/карбидопа. Преходът от леводопа/бенсеразид към Лесигон не е проучен.

Титриране по време на прехода от леводопа/карбидопа/ентакапон към Лесигон

Първоначалната настройка на дозата се базира на ежедневния прием на леводопа на пациента. Първоначалният размер на сутрешната доза трябва да бъде същият като предишния сутрешен прием на леводопа, плюс обема, необходим за запълване на тръбичката. Продължителната поддържаща доза се преобразува 1:1 и се базира на дневния прием на леводопа на пациента (с изключение на сутрешната доза). След това дозите се титрират постепенно, на базата на клиничните симптоми до достигане на желания ефект.

Преходът от комбинирана терапия с леводопа/DDC инхибитор/толкапон към Лесигон не е проучен.

Преход от едновременно терапия с леводопа/карбидопа и допаминов агонист към Лесигон

При преход от терапия с допаминов агонист към монотерапия с Лесигон, рискът от развитие на симптоми на отнемане на допаминов агонист трябва да се вземат предвид и трябва да се избягва рязкото преустановяване на допаминовия агонист.

Наблюдение на лечението

След първоначалното титриране сутрешната доза и поддържащата доза се настройват фино в течение на няколко седмици.

Лесигон първоначално се дава като монотерапия. Ако е необходимо, едновременно могат да се приемат други антипаркинсонови лекарствени продукти (за съпътстващо лечение на болест на Паркинсон, вижте също точки 4.3 и 4.5). Ако лечението с други антипаркинсонови лекарствени продукти е преустановено или променено, може да е необходимо да се коригират дозите на Лесигон.

Внезапно влошаване на терапевтичния отговор с рецидивиращи моторни флуктуации трябва да предизвика подозрение за изместване на дуоденалната/йеюнална тръбичка към стомаха. Положението на тръбичката трябва да бъде установено с рентгенография. Ако позицията е неправилна, крайт на тръбичката трябва да бъде позициониран наново в дуоденума/горния йеюnum.

Лечение във връзка с деменция

При подозирана или диагностицирана деменция с понижен праг на объркване помпата трябва да се управлява само от медицински специалист или болногледач.

Злоупотреба с лекарствения продукт

При съмнения за злоупотреба с лекарствения продукт има функция за заключване в помпата, използвана с Лесигон (Crono LECIG). Тази функция пречи на пациента да може да променя настройките на помпата.

Специални популации

Педиатрична популация



Не съществува релевантно приложение на Лесигон в педиатричната популация при индикацията напреднала болест на Паркинсон с тежки моторни флуктуации и хиперкинезия/дискинезия.

Популация в старческа възраст

Има значителен опит от употребата на леводопа/карбидопа/ентакапон при пациенти в старческа възраст. Дозите на всички пациенти, включително на тези от гериатричната популация, се регулират индивидуално чрез титриране.

Чернодробно увреждане

Дозирането на Лесигон се коригира индивидуално чрез титриране до дозата, която осигурява оптимален ефект (която съответства на индивидуално оптимизирана експозиция на леводопа, карбидопа и ентакапон в плазмата). Поради това всички ефекти на чернодробно увреждане върху експозицията на леводопа, карбидопа и ентакапон се вземат предвид при титрирането на дозата. Няма фармакокинетични проучвания на карбидопа и леводопа при пациенти с чернодробно увреждане. Елиминирането на ентакапон е редуцирано при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Затова се препоръчва титрирането на дозата да се проведе внимателно при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Може да се наложи намаляване на дозата (вижте точка 5.2). Лесигон не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане - вижте точка 4.3.

Бъбречно увреждане

Дозирането на Лесигон се коригира индивидуално чрез титриране до дозата, която осигурява оптимален ефект (която съответства на индивидуално оптимизирана експозиция на леводопа, карбидопа и ентакапон в плазмата). Поради това всички ефекти на бъбречно увреждане върху експозицията на леводопа, карбидопа и ентакапон се вземат предвид при титрирането на дозата. Бъбречното увреждане не засяга фармакокинетиката на ентакапон. Няма специфични фармакокинетични проучвания на леводопа и карбидопа при пациенти с бъбречно увреждане. Затова се препоръчва титрирането на дозата да се проведе внимателно при пациенти с тежко бъбречно увреждане, включително тези, приемащи лечение с диализа (вижте точка 5.2).

Прекъсване на терапията

Лечението с Лесигон може да бъде прекъснато по всяко време чрез премахване на тръбичката и оставяне на раната да заздравее.

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно, в случай че се наложи внезапно намаляване на дозата или възникне необходимост да се преустанови лечението с Лесигон, особено ако пациентът приема антипсихотици, вижте точка 4.4.

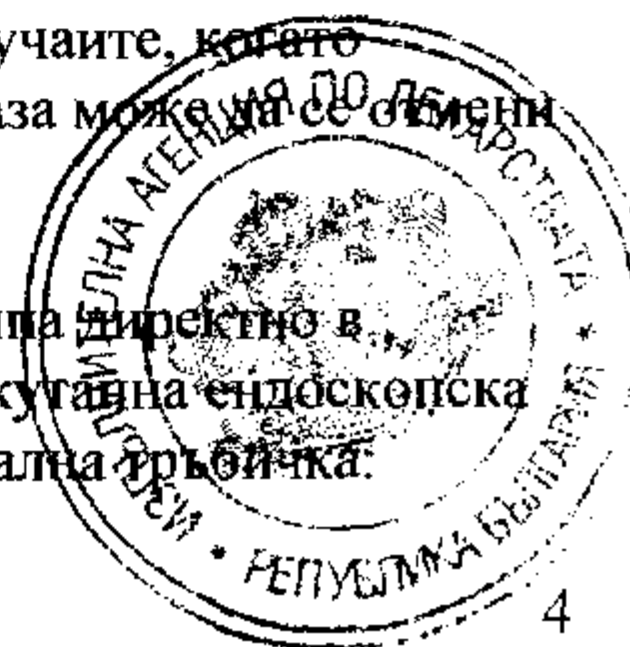
Ако лечението е преустановено, пациентът трябва да получава алтернативно лечение.

Начин на приложение

Лесигон представлява гел за продължително прилагане в червата (прилагане към дванадесетопръстника или горния йеюлум). За прилагането на Лесигон може да се използва само помпа Стопо LECIG (CE 0476). **Към помпата се доставя ръководство с инструкции за използване на преносимата помпа.**

Трябва да се обмисли временна назодуоденална/назойеюнална тръбичка, за да се определи дали пациентът отговаря задоволително на този метод на лечение, преди да се постави постоянна перкутанна ендоскопска гастростомия с йеюнална тръбичка (PEG-J). В случаите, когато лекарят счита, че тази оценка не е необходима, пробната назойеюнална фаза може да се отмени и лечението да започне директно с поставянето на PEG-J.

При дългосрочно приложение гелът трябва да се прилага с преносима помпа директно в дуоденума или горния йеюлум чрез постоянна тръбичка посредством перкутанна ендоскопска гастростомия с външна трансабдоминална тръбичка и вътрешна интестинална тръбичка.



Алтернативно може да се обмисли рентгенологична гастроеюностомия, ако перкутанната ендоскопска гастростомия не е подходяща поради някаква причина. Хирургическата операция и корекция на дозата трябва да се извършат в съчетание с неврологична клинична картина.

Подмяна на патрона

За да използвате нов патрон, той трябва да бъде прикрепен към преносимата помпа и системата, свързана към тръбичката за прилагане, съгласно дадените инструкции.

Патронът е само за еднократна употреба и не трябва да се използва за повече от 24 часа. Помпата за дозиране с поставен патрон може да се носи близо до тялото за до 16 часа. По време на лечение за през нощта помпата не трябва да се носи непосредствено до тялото, но може например да се остави на нощната масичка.

Веднъж отворен, патронът може да бъде използван на следващия ден, т.е. до 24 часа след първото му отваряне. Патронът се отстранява от помпата след 24 часа използване или когато е изчерпан, което от двете се случи първо.

Гелът може да стане леко жълт/червеникав в края на неговия срок на годност. Това не повлиява концентрацията на лекарството или ефекта на лечението.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някоя от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тясноъгълна глаукома.
- Тежка сърдечна недостатъчност.
- Тежка сърдечна аритмия.
- Остър инсулт.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Прилагането на неселективни МАО инхибитори и селективни МАО-А инхибитори са противопоказани за използване с Лесигон. Тези инхибитори трябва да бъдат преустановени най-малко две седмици преди започване на терапията с Лесигон. Лесигон може да се прилага едновременно с препоръчаната от производителя доза на МАО инхибитор със селективност за МАО тип В (напр. селегилин хидрохлорид) (вижте точка 4.5).
- Състояния, при които адренергичните лекарства са противопоказани, напр. феохромоцитомата, хипертиреозидизъм и синдром на Къшинг.
- Предишен невролептичен злокачествен синдром (NMS) и/или атравматична рабдомиолиза.
- Суспектни недиагностицирани кожни лезии или анамнеза за меланом (леводопа би могла да активира злокачествен меланом).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки

Лесигон не се препоръчва за лечението на индуцирани от лекарствата екстрапирамидални реакции.

Лесигон трябва да се прилага внимателно при пациенти с исхемично заболяване на сърцето, тежко сърдечносъдово или белодробно заболяване, бронхиална астма, бъбречно, чернодробно или ендокринно заболяване или анамнеза за пептична язвена болест или за конвулсии.

При пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда, които имат остатъчни предсърдни-подателни или камерни аритмии, сърдечната функция трябва да бъде наблюдавана с особено внимание през периода на първоначалните корекции на дозировката.



Всички пациенти, лекувани с Лесигон, трябва да бъдат наблюдавани внимателно за развиване на промени в психиката, депресия със суицидни тенденции и други сериозни психически промени. Пациенти с минала или настояща психоза трябва да бъдат лекувани внимателно.

Едновременното приложение с антипсихотици със свойства за блокиране на допаминовите рецептори, особено D₂ рецепторни антагонисти, трябва да се извършва внимателно, като пациентът трябва да се наблюдава внимателно за загуба на антипаркинсоновия ефект или влошаване на паркинсоновите симптоми, вижте точка 4.5.

Пациентите с хронична широкоъгълна глаукома могат да бъдат лекувани с Лесигон с повишено внимание при добър контрол на вътреочното налягане, като пациентът се наблюдава внимателно за промени във вътреочното налягане.

Лесигон може да индуцира ортостатична хипотония. Затова Лесигон трябва да се дава внимателно на пациенти, които приемат други лекарствени продукти, които могат да предизвикат ортостатична хипотония, вижте точка 4.5.

Активните вещества в Лесигон са били свързани със сомнолентност и епизоди на внезапно заспиване при пациенти с болестта на Паркинсон. Затова трябва да се внимава при шофиране и използване на машини (вижте точки 4.7 и 4.8).

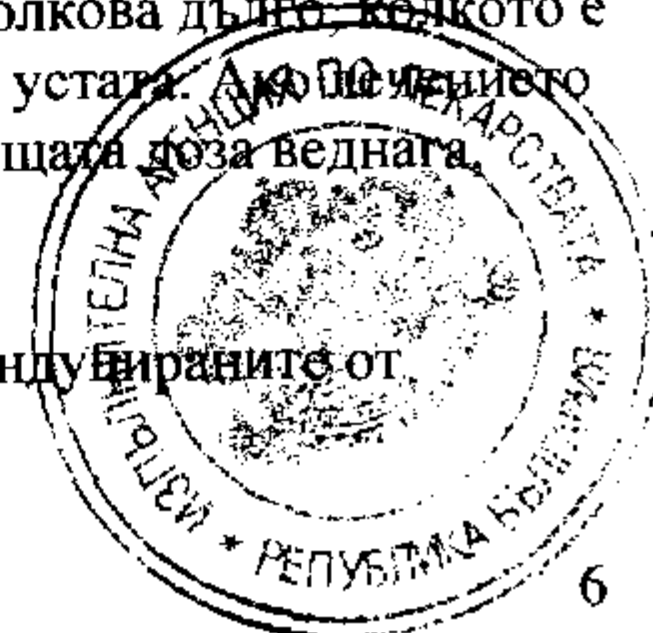
При рязко прекъсване на антипаркинсоновите лекарствени продукти е наблюдаван комплекс от симптоми, наподобяващ невролептичен злокачествен синдром (НЗС), включващ мускулна ригидност, повишена телесна температура, ментални промени (напр. агитация, обърканост, кома) и повишени серумни нива на креатин фосфокиназа. Рабдомиолиза вследствие на невролептичен злокачествен синдром или тежки дискинезии е наблюдавана рядко при пациенти с болестта на Паркинсон. Откакто е въведен на пазара ентакапон, са докладвани изолирани случаи на НЗС, особено след рязко намаляване на дозата или преустановяване на ентакапон и други едновременно приемани допаминергични лекарствени продукти. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно, когато дозата на Лесигон е намалена или лечението е преустановено рязко, особено ако пациентът получава също антипсихотици/невролептици.

Пациентите трябва да се наблюдават редовно за развитие на нарушения на контрола на импулсите. Пациентите и грижещите се за тях лица трябва да са информирани, че поведенчески симптоми на нарушения на контрола на импулсите, включително патологично желание за залагане, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене или пазаруване, прекомерно и компулсивно хранене могат да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонистици и/или други допаминергични терапии, съдържащи леводопа, включително Лесигон. Лечението трябва да се преразгледа, ако се развият такива симптоми.

Епидемиологични проучвания са показали, че пациентите с болест на Паркинсон имат по-висок риск от развитие на меланом, в сравнение с общата популация. Не е ясно дали наблюдаваният повишен риск се дължи на болестта на Паркинсон или на други фактори, като приложението на лекарства за лечение на болестта на Паркинсон. Поради това пациенти и болногледачи се съветват да следят редовно за меланоми по време на приложението на Лесигон. Най-добре е да се провеждат периодични прегледи на кожата от подходящо квалифицирано лице (напр. дерматолог).

Ако се налага обща анестезия, лечението с Лесигон може да продължи толкова дълго, колкото е разрешено на пациента да приема течности и лекарствени продукти през устата. Ако лечението трябва временно да се прекрати, Лесигон може да се започне отново в същата доза веднага след като се разреши приемане на течности през устата.

Може да се наложи намаляване на дозата на Лесигон, за да се избегнат индуцираните от леводопа дискинезии.



При продължителна терапия с Лесигон е препоръчително периодично да се изследват чернодробната, хемопоестичната, сърдечно-съдовата и бъбречната функция.

Лесигон съдържа хидразин, продукт от разграждането на карбидопа, който може да бъде генотоксичен и вероятно канцерогенен. Средната препоръчителна дневна доза на Лесигон е 46 ml (съответстваща на 1,6 mg хидразин/ден), а максималната препоръчителна дневна доза на Лесигон е 100 ml (съответстваща на максимум 3,5 mg хидразин/ден). Не е известна клиничната значимост на тази експозиция на хидразин.

Предишна хирургична интервенция в горната част на коремната кухина може да доведе до трудности в извършването на гастростомията или йеюностомията.

Получени са съобщения за отклонения за леводопа/карбидопа от клиничните проучвания и наблюдения след пускане на пазара, включващи абсцес, безоар, илеус, ерозии/язви на мястото на имплантиране, чревни хеморагии, чревна исхемия, чревна обструкция, чревна перфорация, инвагинация, панкреатит, перитонит, пневмония (включително аспирационна пневмония) пневмоперитонеум, постоперативни инфекции на раните и сепсис. Безоарите представляват задържани количества от несмилаем материал (като несмилаеми влакна от зеленчуци или плодове) в чревния тракт. Безоар около върха на йеюналната тръба може да изпълни функцията за начална точка на чревна непроходимост или инвагинация. Повечето от безоарите се намират в стомаха, но може да се срещнат навсякъде из чревния тракт. Коремната болка може да бъде симптом на изброените усложнения. Някои от тези събития могат да доведат до сериозни последици, като хирургическа интервенция или смърт. Пациентите трябва да се съветват да съобщават на лекаря си, ако получат някои от симптомите, свързани с горните събития.

Намалената способност за боравене със системата (помпа, тръбички) може да доведе до усложнения. В такива случаи болногледач (напр. медицинска сестра, помощна медицинска сестра или близки роднини) трябва да помага на пациента.

Внезапно или постепенно влошаване на брадикинезията може да показва запушване на системата от тръбички по някаква причина и трябва да бъде проучено.

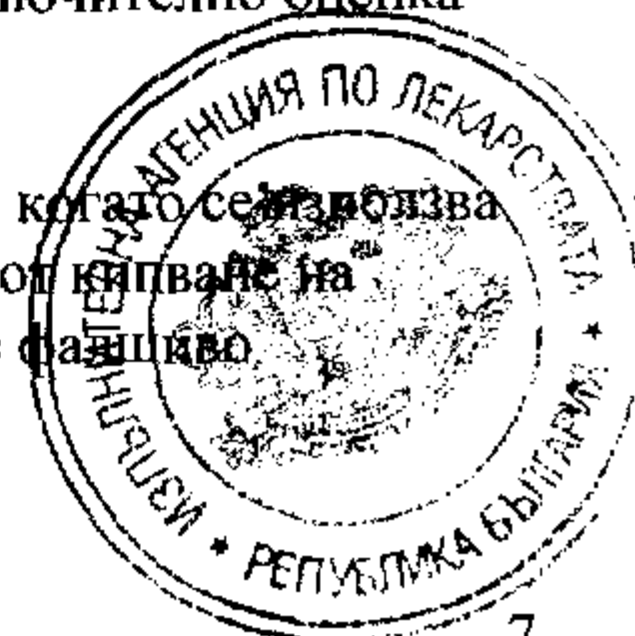
Загуба на тегло е свързана с активните вещества, съдържащи се в Лесигон, и затова болногледачите трябва да са запознати със загубата на тегло. Препоръчва се наблюдение на теглото, за да се избегне сериозна загуба на тегло. Това важи в частност за пациенти с диария.

При пациенти, страдащи от диария, се препоръчва проследяване на теглото, за да се избегне потенциално прекомерно намаляване на теглото. Продължителната или персистираща диария, която се появява по време на използването на ентакапон, би могла да бъде признак за колит. В случай на продължителна или персистираща диария, лекарственият продукт трябва да се преустанови и да се обмисли подходяща терапия и изследвания.

Когато се счита за необходимо, заместването на Лесигон с леводопа и DDC инхибитор без ентакапон или друга допаминергична терапия трябва да се направи бавно. Може да е необходимо увеличаване на дозата на леводопа.

При пациенти с прогресивна анорексия, астения и загуба на тегло в рамките на относително кратък период от време, трябва да се обмисли обща медицинска оценка, включително оценка на чернодробната функция.

Леводопа/карбидопа може да предизвика фалшиво положителни резултати, когато се използва тест-лента за изследване за кетони в урината, и тази реакция не се променя от кипване на уринната проба. Използването на методи с глюкозна оксидаза може да даде фалшиво отрицателни резултати за гликозурия.



Синдром на нарушената допаминава регулация (Dopamine Dysregulation Syndrome, DDS) е разстройство, свързано със зависимост, което води до прекомерно използване на продукта при някои пациенти, лекувани с леводопа/карбидопа. Преди започване на лечение пациентите и полагащите грижи за тях трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от развитие на DDS (вижте също точка 4.8).

При съмнения за злоупотреба с лекарствения продукт има функция за заключване в помпата, използвана с Лесигон (Crono LECIG).

Има съобщения за полиневропатия при пациенти лекувани с Дуодопа (леводопа/карбидопа гел за прилагане в червата). Преди започване на терапия с Лесигон оценявайте пациентите за анамнеза или признаци на полиневропатия и известни рискови фактори, както и периодически след това.

Този лекарствен продукт съдържа 3.5 mg натрий на милилитър. Всеки патрон съдържа 166 mg натрий на патрон, което се равнява на 8,3% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен индивид.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания на взаимодействията с Лесигон. Изброените по-долу взаимодействия са известни от комбинациите на леводопа/карбидопа и ентакапон/леводопа/карбидопа.

Необходимо е да се внимава при едновременно приложение на Лесигон със следните лекарствени продукти:

Антихипертензивни средства

Симптоматична ортостатична хипотония е наблюдавана при пациенти, вече получаващи антихипертензивни медикаменти, когато към терапията им се добави комбинация от леводопа и декарбоксилазен инхибитор. Може да се наложи корекция на дозата на антихипертензивното лекарство.

Антидепресанти

Прилагането на неселективни МАО инхибитори и селективни МАО-А инхибитори са противопоказани за използване с Лесигон. Лечението с тези инхибитори трябва да бъде преустановено най-малко две седмици преди започване на терапията с Лесигон (вижте точка 4.3).

Рядко се съобщават нежелани лекарствени реакции, включително хипертония и дискинезия, в резултат на едновременно приложение на трициклически антидепресанти и продукти, съдържащи карбидопа/леводопа.

Значителен брой пациенти с болестта на Паркинсон са били лекувани с комбинацията от леводопа, карбидопа, ентакапон и трициклически антидепресанти и не са наблюдавани фармакодинамични взаимодействия. Въпреки това, трябва да се внимава при използването на антидепресанти едновременно с Лесигон.

Антихолинергици

Антихолинергиците могат да действат синергично с леводопа за намаляване на тремора. Въпреки това, комбинираното приложение може да обостри абнормните неволни движения. Антихолинергиците могат да намалят ефектите на леводопа чрез забавяне на абсорбцията. Може да е необходимо коригиране на дозата на Лесигон.

Други антипаркинсонови медицински продукти



Лесигон може да се приема едновременно с препоръчаната доза на МАО инхибитор със селективност за МАО тип В, напр. селегилин хидрохлорид. Едновременното приложение на селегилин и леводопа/карбидопа е свързана със сериозна ортостатична хипотония. Затова може да се изисква намаляване на дозата на Лесигон, когато се добавя селективен МАО-В инхибитор.

Амантадин и допаминовите агонисти, като пирибедил, имат синергичен ефект с леводопа и могат да повишат свързаните с леводопа нежелани събития. Може да е необходимо коригиране на дозата на Лесигон.

Други лекарствени продукти

Антагонистите на допаминовите рецептори (някои антипсихотици, напр. фенотиазини, бутирофенони и рисперидон, и антиеметици, напр. метоклопрамид), бензодиазепини, изониазид, фенитоин и папаверин могат да намалят терапевтичния ефект на леводопа. Пациентите, употребяващи тези лекарствени продукти заедно с Лесигон, трябва да се наблюдават внимателно за загуба на терапевтичен отговор.

Симпатикомиметиците могат да повишат сърдечносъдовите нежелани събития, свързани с леводопа.

Леводопа образува хелат с желязото в стомашно-чревния тракт, водещ до намалена абсорбция на леводопа. Затова Лесигон и пероралните препарати с желязо трябва да се приемат най-малко на 2-3 часа отстояние. Например, лекарствения препарат с желязо може да се приема преди времето за лягане, ако пациентът не използва помпата през нощта.

Поради афинитета на ентакапон за Р450 2С9 ин витро (вижте точка 5.2), Лесигон може да повлияе лекарствените продукти, чийто метаболизъм зависи от този изоензим, като например S-варфарин. Въпреки това, при едно проучване на взаимодействието със здрави доброволци, ентакапон не промени плазмените нива на S-варфарин, докато зоната под кривата (AUC) за R-варфарин се повиши средно с 18% (90% интервал на доверителност: 11–26%). Стойностите на INR са повишени средно с 13% (90% интервал на доверителност: 6–19 %). Затова се препоръчва контрол на INR, когато се започва лечение с Лесигон за пациенти, приемащи варфарин.

Ефектът от приложението на антиациди и Лесигон, върху бионаличността на леводопа, не е изследван.

Взаимодействия с храна

Тъй като леводопа се конкурира с определени аминокиселини, абсорбцията на леводопа може да бъде нарушена при пациенти, които са на богата на белтъчини диета.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма или има само ограничени данни за приложението на леводопа/карбидопа/ентакапон при бременни жени. Проучвания при животни са показали репродуктивни токсикологични ефекти от индивидуалните вещества (вижте точка 5.3). Потенциалният риск за хората не е известен. Лесигон не се препоръчва по време на бременност или на жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция, освен ако ползите за майката не надхвърлят възможните рискове за плода.

Кърмене

Леводопа и вероятно метаболитите на леводопа се екскретират в кърмата. Има доказателства, че лактацията се потиска по време на терапия с леводопа.



Не е известно дали карбидопа и ентакапон или техните метаболити се екскретират в кърмата при човека. Проучванията при животни са показали екскреция на карбидопа и ентакапон в кърмата, но не е известно дали се екскретират в кърмата при човека.

Има недостатъчна информация за ефектите на леводопа/карбидопа/ентакапон или техните метаболити при новородените/кърмачетата. Затова кърменето трябва да се избягва по време на лечение с Лесигон.

Фертилитет

Не са наблюдавани отрицателни ефекти върху фертилитета при предклинични проучвания с карбидопа, леводопа или ентакапон като отделни субстанции. Проучвания върху фертилитета при животни не са провеждани с комбинацията леводопа, карбидопа и ентакапон.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лесигон може да има голямо влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Леводопа, карбидопа и ентакапон могат да предизвикат ортостатична хипотония и замайване. Ето защо е необходимо внимание при шофиране и работа с машини.

Пациентите, които се лекуват с Лесигон и получават сомнолентност и/или епизоди на внезапно заспиване, трябва да се посъветват да се въздържат от шофиране или извършване на дейности, при които нарушеното внимание може да изложи тях или други хора на риск от сериозна травма или смърт (например при работа с машини), докато такива повтарящи се епизоди и сомнолентност не преминат, вижте също точки 4.4 и 4.8.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Очакваният профил на безопасност за Лесигон се базира на наличните данни от клинични изпитвания и пост-маркетингов опит на гела за прилагане в червата леводопа/карбидопа и пероралния леводопа/карбидопа/ентакапон.

Свързаните с лекарството нежелани лекарствени реакции, които възникват често при гела за прилагане в червата леводопа/карбидопа и следователно биха могли да възникнат при Лесигон, включват гадене и дискинезия. Нежеланите реакции, свързани с уреда и процедурата, които възникват често при гела за прилагане в червата леводопа/карбидопа и следователно биха могли да възникнат при Лесигон, включват коремна болка, усложнения при поставяне на тръбичката, тъкан с прекомерна гранулация, еритема на мястото на инцизията, постоперативна инфекция на раната, секретирание след процедурата, свързана с процедурата болка и реакция на мястото на инцизията. Повечето от тези нежелани реакции се съобщават рано в проучванията, те са следствие от процедурата по перкутанна ендоскопска гастростомия и настъпват през първите 28 дни.

Най-често докладваните нежелани реакции с перорални леводопа/карбидопа/ентакапон са дискинезии (засягаща приблизително 19% от пациентите); стомашно-чревни симптоми, включващи гадене и диария (засягащи приблизително 15% и 12% от пациентите, респективно); нарушения на мускулите и съединителната тъкан (засягащи приблизително 12% от пациентите); и безвредно изолирано обезцветяване на урината (хроматурия) (засягащо приблизително 10% от пациентите). Сериозни нежелани реакции за стомашно-чревен кръвоизлив (нечест) и ангиоедем (рядък) са установени от клиничните изпитвания с перорални леводопа/карбидопа/ентакапон или ентакапон в комбинация с леводопа/DDC инхибитор. Сериозен хепатит с главно холестатични елементи, рабдомиолиза и невролептичен злокачествен синдром могат да възникнат при перорални леводопа/карбидопа/ентакапон, макар че няма установен случай от клиничните изпитвания.



Проведено е фармакокинетично проучване с Лесигон, което включва 11 пациенти с напреднала болест на Паркинсон. Нежеланите реакции, считани за свързани с Лесигон, са главоболие, гадене и замаяност. В това 2-дневно проучване не са докладвани сериозни нежелани реакции. Не са наблюдавани нежелани реакции, които да се считат за свързани с помпата по време на прилагането на Лесигон.

Таблица с нежеланите реакции

Нежеланите реакции, свързани с лекарствения продукт, уреда и свързаните с процедурата нежелани реакции, наблюдавани в клинични изпитвания и по време на пост-маркетингово приложение на гела за прилагане в червата леводопа/карбидопа и перорални леводопа/карбидопа/ентакапон са обобщени в Таблица 1 по-долу по системо-органен клас и честота.

При перорални леводопа/карбидопа/ентакапон нежеланите реакции, изброени в Таблица 1, са били събрани от двойно-слепи клинични изпитвания и данни, събрани по време на пост-маркетингово приложение на ентакапон за комбинирана терапия с леводопа/DDC инхибитор.

Таблица 1. Нежелани реакции от клиничните изпитвания и пост-маркетингов опит на гела за прилагане в червата леводопа/карбидопа и/или перорални леводопа/карбидопа/ентакапон.

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$)	С неизвестна честота (не може да се прецени от наличните данни)
<u>Свързани с лекарството нежелани реакции</u>					
Инфекции и инфестации	Инфекция на пикочните пътища				
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия	Левкопения, Тромбоцитопения		Агранулоцитоза
Нарушения на имунната система					Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Намаление на теглото	Повишено ниво на аминокиселини (повишена метилмалонова киселина), Повишен хомоцистеин в кръвта, Намален апетит, Повишение на теглото, Дефицит на витамин В6, Дефицит на витамин В12			



Системо- органен клас по MedDRA	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$)	С неизвестна честота (не може да се прецени от наличните данни)
Психични нарушения	Тревожност, Депресия, Безсъние	Кошмари, Ажитация, Обърканост, Халюцинации, Нарушения на контрола на импулсите, Психотични разстройства, Пристъпи на заспиване, Нарушения на съня	Осъществен опит за самоубийство, Дезориентация, Еуфория, Страх, Увеличено либидо (вижте раздел 4.4) Суицидни опити/суицидн о поведение	Абнормно мислене	Синдром на нарушената допаминава регулация ^a
Нарушения на нервната система	Дискинезия, болест на Паркинсон/ обостряне на паркинсонизма (напр. брадикинезия)	Замайване, Дистония, Главоболие, хипоестезия, Феномен „On- off“, Парестезии, Полиневропатия, Сомнолентност, Синкоп, Тремор, Хиперкинезия	Атаксия, Конвулсии		Невролептичен злокачествен синдром, влошаване на паметта, деменция
Очни нарушения		Замъглено зрение	Закритоъгълна глаукома, блефароспазм Диплопия, Исхемична невропатия на очния нерв		
Сърдечни нарушения		Неравномерна сърдечна дейност, Исхемична болест на сърцето, различна от инфаркт на миокарда (напр. ангина пекторис)	Сърцебиене, Инфаркт на миокарда		
Съдови нарушения	Ортостатична хипотония	Хипертония, Хипотония	Флебит		
Респиратор ни, гръдни и медиастина лни нарушения		Диспнея, Орофарингеалн а болка, Аспирационна пневмония	Дисфония	Абнормен модел на дишането	



Системо- органен клас по MedDRA	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$)	С неизвестна честота (не може да се прецени от наличните данни)
Стомашно- чревни нарушения	Гадене, Запек, Диария	Подуване на корема, Коремна болка, Коремна дискомфорт, Сухота в устата, Дисгеузия, Диспепсия, Дисфагия, Метеоризъм, Повръщане	Колит, Стомашно- чревен кръвоизлив, хиперсекреция на слюнка	Бруксизъм, Глосодиния, Хълцания, Обезцветяване на слюнката	
Жлъчно- чернодробни и нарушения			Абнормен тест на чернодробната функция		Хепатит с главно холестатични елементи
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Контактен дерматит, Хиперхидроза, Сърбеж, Кожен обрив	Алоpecia, Еритем, Уртикария, Обезцветяване на кожата, косата, ноктите и потта	Малигнен меланом (вижте точка 4.3) Ангиоедем	
Нарушения на мускулно- скелетния апарат и съединител ната тъкан	Болка в мускулите и тъканите и мускулно- скелетна болка	Артралгия, Мускулни спазми, болка във врата			Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Хроматурия	Инконтиненци я на урина, задръжка на урина			
Нарушения на репродукти вната система и гърдите				Приапизъм	
Общи нарушения и промени на мястото на приложение		Астения, Болка в гърдите, Умора, Нарушение на походката, Болка, периферен едем	Неразположение		
Увреждане, отравяне и процедурни усложнения	Падане				
Нежелани реакции, свързани с уреда и процедурата					



Системо- органичен клас по MedDRA	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$)	С неизвестна честота (не може да се прецени от наличните данни)
Инфекции и инфекстации	Следоперативна инфекция на раната	Целулит на мястото на инцизията, Инфекция след процедурата	Следоперативен абсцес		Сепсис
Стомашно- чревни нарушения	Коремна болка	Коремна дискомфорт, Болка в горните отдели на корема, Перитонит, Пневмоперитонеум	Безоар, исхемичен колит, Стомашно- чревна исхемия, Стомашно- чревна обструкция, Панкреатит, Хеморагия на тънките черва, Язва на тънките черва, Перфорация на дебелото черво, инвагинация		Стомашна перфорация, Стомашно- чревна перфорация, Исхемия на тънките черва, Перфорация на тънките черва
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Прекомерно разрастване на грануляционна тъкан				
Общи нарушения и промени на мястото на приложение	Усложнения от поставянето на уредата ^b	Разместване на уредата, Запушване на уредата			
Увреждане, отравяне и процедурни усложнения	Еритем на мястото на инцизията, Отделяне на секрет след процедурата, Болка от процедурата, Реакция на мястото на процедурата	Усложнения от гастро- интестиналната стома, Болка на мястото на инцизията, Постоперативен илеус, Следпроцедурни и усложнения, Следпроцедурен дискомфорт, Следпроцедурен крвоизлив			

^a Синдром на нарушената допаминова регулация (Dopamine Dysregulation Syndrome, DDS) е разстройство, свързано със зависимост, наблюдавано при някои пациенти, лекувани с леводопа/карбидопа. Засегнатите пациенти показват компулсивен модел на злоупотреба с допаминергични лекарства в дози над подходящите за овладяване на моторните симптоми, които в някои случаи могат да доведат до тежка дискинезия (вижте точка 4.4).

^b Усложнението от поставяне на уредата е нежелана реакция, често съобщавана както за назо-йеюналната сонда, така и за PEG-J. Тази нежелана реакция се съобщава заедно с една или

повече от следните нежелани реакции от страна на назо-йеюналната сонда: орофарингеална болка, подуване на корема, коремна болка; коремен дискомфорт, болка, дразнене в гърлото, стомашно-чревно нараняване, езофагеален кръвоизлив, тревожност, дисфагия и повръщане. При PEG-J тази нежелана реакция се съобщава заедно с една или повече от следните нежелани реакции: коремна болка; коремен дискомфорт, подуване на корема, метеоризъм или пневмоперитонеум. Други нежелани реакции, които се съобщават съвместно с усложнения от поставянето на уреда, включват коремен дискомфорт, дуоденална язва, кръвоизлив, ерозивен дуоденит, ерозивен гастрит, кръвоизлив от стомашно-чревния тракт, перитонит, пневмоперитонеум и язва на тънките черва.

Разместването на интестиналната тръба назад към стомаха или обструкция на уреда води до подновяване на моторните флуктуации.

Следните допълнителни нежелани реакции са наблюдавани при пероралните леводопа/карбидопа и са били класифицирани като редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$): хемолитична анемия, тризмус, синдром на Horner, мидриаза, окулогирни кризи и пурпура на Henoch-Schönlein. Следната допълнителна нежелана реакция бе докладвана като много рядка ($< 1/10\ 000$): агранулоцитоза

Лабораторни стойности:

При лечение с леводопа/карбидопа са наблюдавани следите отклонения в лабораторните показатели: повишени нива на уреен азот, алкална фосфатаза, S-AST, S-ALT, LDH, билирубин, кръвна захар, креатинин, пикочна киселина, положителен тест на Coomb и понижени нива на хемоглобин и хематокрит. Съобщава се за левкоцити, бактерии и кръв в урината.

Описание на избрани нежелани реакции

Въвеждането на ентакапон към съществуващо лечение с леводопа/DDC инхибитор може да предизвика първоначално нарастване в допаминергичната активност (напр. дискинезия, гадене и повръщане). Намаляването на дозата на леводопа намалява тежестта и честотата на тези допаминергични реакции.

Нарушения на контрола на импулсите

Компулсивно хазартно залагане, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене или пазаруване, прекомерно хранене и компулсивно хранене, могат да възникнат при пациенти, лекувани с допаминови агонисти и/или други допаминергични терапии, съдържащи леводопа, включително Лесигон (вижте точка 4.4).

Сомнолентност и епизоди на внезапно заспиване

Ентакапон в комбинация с леводопа е бил свързан със сомнолентност и епизоди на внезапно заспиване при пациенти с болестта на Паркинсон. Затова трябва да се внимава при шофиране и използване на машини (вижте точки 4.4 и 4.7).

Докладване на подозирани нежелани реакции

Докладването на подозирани нежелани реакции след разрешаването на лекарствения продукт е важно. То позволява непрекъснато наблюдение на баланса полза/риск на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да докладват всички подозирани нежелани реакции чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

Най-изявените клинични симптоми на предозиране с леводопа/карбидопа са дистония и дискинезия. Блефароспазмите могат да бъдат ранен признак на предозиране. Пиридоксин не противодейства на ефектите на Лесигон. Трябва да се използва електрокардиографско мониториране и пациентът да се наблюдава внимателно за развитие на сърдечни аритмии. При необходимост трябва да се приложи подходяща антиаритмична терапия. Трябва да се отчете и възможността пациентът да е приел и други лекарствени продукти едновременно с Лесигон. Стойността на диализата при лечението на предозиране не е известна.

Данните включват изолирани случаи на предозиране, където най-високата съобщена дневна доза на перорални леводопа и ентакапон са били най-малко 10 000 mg и 40 000 mg, респективно. Острите симптоми и признаци в тези случаи включват агитация, обърканост, кома, брадикардия, камерна тахикардия, дишане по Cheyne-Stokes, обезцветяване на кожата, езика и конюнктивата и обезцветена урина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипаркинсонови лекарства, допа и производни на допа, АТС код: N04BA03

Механизъм на действие

Лесигон е комбинация от леводопа, карбидопа монохидрат и ентакапон (съотношение 4:1:4) под формата на гел за постоянна интестинална инфузия при напреднала болест на Паркинсон с тежки моторни флуктуации и хиперкинезия/дискинезия.

Според настоящите познания, симптомите на болестта на Паркинсон са свързани с липсата на допамин в corpus striatum. Допаминът не преминава кръвно-мозъчната бариера.

Леводопа, метаболитен прекурсор на допамина, преминава кръвно-мозъчната бариера и облекчава симптомите на болестта. Тъй като леводопа се метаболизира изключително периферно в тъканите, само малка част от приложената доза достига централната нервна система, когато леводопа се прилага без инхибитори на метаболитните ензими.

Карбидопа е периферен DDC инхибитор, който намалява периферния метаболизъм на леводопа в допамин, като с това по-голямо количество леводопа е налице за мозъка. Когато декарбоксилирането на леводопа е намалено чрез съвместно приложение на DDC инхибитор, може да се използва по-малка доза леводопа и честотата на проява на нежеланите събития като гадене може да се намали.

Когато декарбоксилазата е инхибирана с DDC инхибитор, COMT става доминантния периферен метаболитен път. Ентакапон е реверсивен, специфичен и главно периферно действащ COMT инхибитор, проектиран за съвместно приложение с леводопа. Ентакапон намалява изчистването на леводопа от кръвта, водейки до повишена AUC във фармакокинетичния профил на леводопа. Впоследствие, клиничният отговор на леводопа се удължава.

Интестиналната инфузия на индивидуално тествани дози Лесигон поддържа плазмената концентрация на леводопа на равномерно ниво в рамките на индивидуален терапевтичен прозорец.

5.2 Фармакокинетични свойства

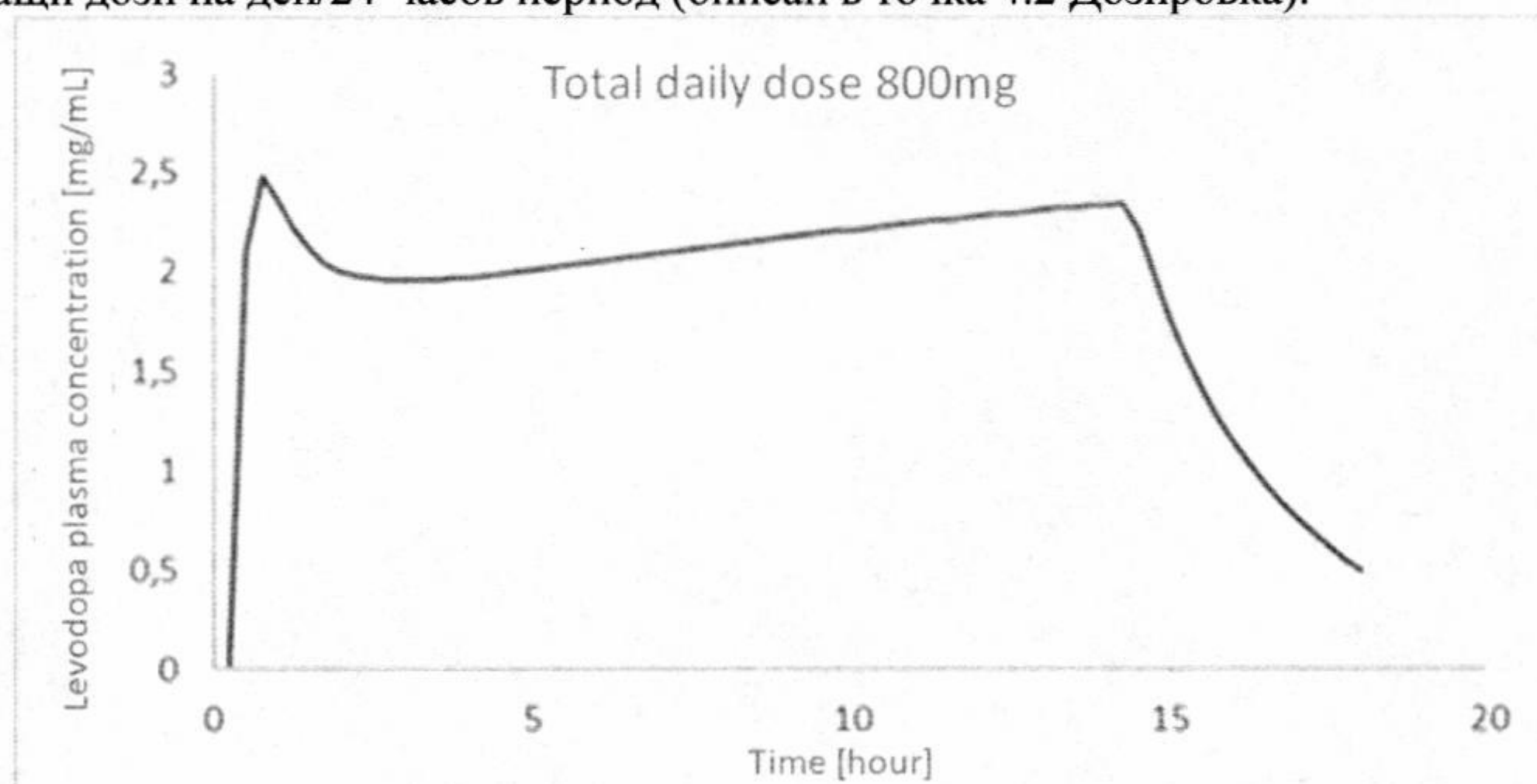
Абсорбция



Лесигон се прилага чрез сонда, поставена директно в дуоденума или горния ѝеюлум. Има по-малка интер- и интраиндивидуални вариабилност в абсорбцията на леводопа, карбидопа и ентакапон в сравнение с пероралното приложение поради заобикаляне на влиянието на интраиндивидуалната вариабилност в скоростта на изпразване на стомаха след перорално приложение.. Както леводопа, така и ентакапон се абсорбират и елиминират бързо. Карбидопа се абсорбира и елиминира малко по-бавно от леводопа. Храните, богати на големи неутрални аминокиселини, могат да забавят и намалят абсорбцията на леводопа. Храната не повлиява значително абсорбцията на ентакапон.

В едно открито, рандомизирано клинично изпитване ($n=11$) с кръстосан дизайн, включващо Дуодопа като компаратор, приложението на Лесигон в червата бързо води до терапевтични плазмени нива на леводопа. Сравними нива на леводопа се поддържат по време на инфузията както с Лесигон, така и с Дуодопа, но се наблюдава постепенно повишаваща се плазмена концентрация на леводопа през деня за Лесигон спрямо Дуодопа. Лесигон има статистически значима по-висока биологична наличност на леводопа в сравнение с Дуодопа, изчислена по време на инфузията, AUC_{0-14h} /доза (съотношение: 1,38; 95% интервал на доверителност [CI]: 1,26 - 1,51). След завършване на инфузията нивата на леводопа бързо се понижават. Вариабилността на плазмените концентрации на леводопа при индивида е малка (13,8%) в рамките на 3- до 14-часовия интервал след началото на инфузията с Лесигон.

На Фигура 1 е показан пример на очакван профил на плазмена концентрация/време с постоянна поддържаща доза. Ако е необходимо, има възможност за използване на многократни поддържащи дози на ден/24-часов период (описан в точка 4.2 Дозировка).



Фигура 1: Пример на профила плазмена концентрация/време на леводопа за обща дневна доза от 800 mg леводопа със сутрешна доза (176 mg) и продължителна поддържаща доза (45 mg/h) през деня (Симулация от популационен ФК модел).

Разпределение

Обемът на разпределение за леводопа (0,36 – 1,6 l/kg) и ентакапон (0,27 l/kg) в стабилно състояние е относително малък, докато данните за карбидопа не са налични.

Леводопа се свързва с плазмените протеини в незначителна степен (приблизително 10–30%), а карбидопа се свързва с приблизително 36%, докато ентакапон е силно свързан (приблизително 98%) – главно със серумния албумин. При терапевтични концентрации ентакапон не интерферира с други активни вещества, с голямо свързване с протеините (напр. варфарин, салицилова киселина, фенилбутазон или диазепам), нито е съществено нарушен от някои от тези лекарства при терапевтични или по-високи концентрации.

Биотрансформация и елиминиране



Леводопа се метаболизира напълно до различни метаболити: декарбоксилиране с допадекарбоксилаза (DDC) и О-метиране с катехол-О-метил трансфераза (COMT) са двата главни метаболитни пътя.

Карбидопа се метаболизира до два главни метаболита, които основно се елиминират в урината като глюкурониди или неконюгирани съединения. Непроменената карбидопа е около 30% от общата уринна екскреция.

Ентакапон почти напълно се метаболизира, а метаболитите се екскретират чрез урината (10–20%) и жлъчката/изпражненията (80–90%). Основният метаболитен път е глюкуронидация на ентакапон и неговият активен метаболит, цис-изомер. Цис-изомерът формира приблизително 5% от общото количество в плазмата.

Общият клирънс е в рамките на диапазона 0,55–1,38 l/kg/час за леводопа и приблизително 0,70 l/kg/час за ентакапон. Полуживотът е 0,6–1,3 часа за леводопа, 2–3 часа за карбидопа и 0,4–0,7 часа за ентакапон, когато се дават поотделно. Средният очакван полуживот за леводопа по време на лечението с Лесигон бе 2,0 часа.

Данните от *in vitro* проучвания с човешки чернодробни микрозомни препарати показват, че ентакапон инхибира цитохром P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). Ентакапон показва малко или никакво инхибиране на другите типове изоензими P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A и CYP2C19).

Специални популации

Старческа възраст

Когато леводопа се прилага без карбидопа и ентакапон, абсорбцията на леводопа е по-висока, а елиминирането по-бавно при хората в старческа възраст, отколкото при по-младите пациенти. Въпреки това, след прилагането на леводопа в комбинация с карбидопа, абсорбцията на леводопа е сходна между хората в старческа възраст и по-младите пациенти, но AUC все още е 1,5 пъти по-висока при хората в старческа възраст поради свързано с възрастта понижение в активността и клирънса на DDC. Няма съществени разлики в AUC за карбидопа или ентакапон между по-младите (45–64 години) и по-възрастните (65–75 години) пациенти.

Пол

Биологичната наличност на леводопа е значително по-висока при жените, отколкото при мъжете, дори при наличието на ентакапон. Тази разлика се дължи основно на разликата в телесното тегло. Няма разлика между половете по отношение на биологичната наличност на карбидопа или ентакапон.

Чернодробно увреждане

Метаболизмът на ентакапон е забавен при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (Клас А и Б по Child-Pugh), водейки до повишена плазмена концентрация на ентакапон при фазите на абсорбция и на елиминиране (вижте точки 4.2, 4.3 и 4.4). Няма специфични фармакокинетични проучвания на леводопа и карбидопа при пациенти с чернодробно увреждане. Все пак се препоръчва Лесигон да се прилага внимателно при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Лесигон не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане - вижте точка 4.3.

Бъбречно увреждане

Бъбречното увреждане не засяга фармакокинетиката на ентакапон. Няма специфични фармакокинетични проучвания на леводопа и карбидопа при пациенти с бъбречно увреждане. Затова се препоръчва титрирането на дозата да се направи внимателно при пациенти с тежко бъбречно увреждане, включително тези, приемащи лечение с диализа (вижте точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност



Конвенционалните проучвания на леводопа, карбидопа и ентакапон, изследвани самостоятелно или в комбинация, по отношение на фармакологията за безопасност, общата токсичност, генотоксичност и канцерогенност не показват особен риск за хората.

При проучвания на общата токсичност с многократни дози ентакапон се счита, че анемията вероятно се дължи на способността на ентакапон да образува хелат с желязото. По отношение на репродуктивната токсичност на ентакапон, намалено фетално тегло и леко забавено скелетно развитие са наблюдавани при зайци при системни нива на експозицията в рамките на терапевтичния диапазон.

Както леводопа, така и комбинациите на карбидопа и леводопа предизвикват висцерални и скелетни малформации при зайци.

Хидразин е продукт от разграждането на карбидопа. В изследвания при животни хидразин показва забележима системна токсичност, особено при инхалаторна експозиция. В тези проучвания се съобщава, че хидразин е хепатотоксичен, има токсичност за ЦНС (въпреки че не е описана след перорално приложение) и е генотоксичен, както и канцерогенен (вижте също точка 4.4).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Кармелоза натрий
Солна киселина (за коригиране на pH)
Натриев хидроксид (за коригиране на pH)
Вода

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

26 седмици

Отворен патрон: Да се използва веднага. Продуктът може да се използва в срок до 24 часа след изваждането му от хладилника. Помпата за дозиране с поставен патрон може да се носи близо до тялото за до 16 часа. По време на лечение за през нощта помпата не трябва да се носи непосредствено до тялото, но може например да се остави на нощната масичка. Изхвърляйте всяка неизползвана част.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
За условията на съхранение след първото отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

47 ml гел в полипропиленов патрон. Широкият край е запечатан с бутална запушалка, произведена от полиизопренов каучук, а отворът е запечатан с с изходен конектор ENFit, произведен от с изходен конектор ENFit произведен от полипропилен.



Картонена кутия със 7 патрона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Патроните са предназначени само за еднократна употреба. Не използвайте повторно отворен патрон.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

LobSor Pharmaceuticals AB
Kålsängsgränd 10 D
SE-753 19 Uppsala, Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20210234

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 06.08.2021

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2023

